

REVIEW
UDC 613.633:616.24

MEHANIZMI NASTANKA NESPECIFIČNIH RESPIRACIJSKIH BOLESTI IZAZVANIH ONEČIŠĆENJIMA ZRAKA U RADNOJ OKOLINI

EUGENIJA ŽUŠKIN¹, MARKO ŠARIĆ² i
JADRANKA MUSTAJBEGOVIĆ¹

Škola narodnog zdravlja »Andrija
Štampar« Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb¹, Institut
za medicinska istraživanja i medicinu
rada, Zagreb²

Primljeno 23. studenoga 1995.

Prikazani su mehanizmi odgovorni za razvoj nespecifičnih bolesti pluća u izloženosti onečišćenjima zraka na radnim mjestima.

Posebno je navedena uloga nekih mehanizama kao što su promjene u glatkoj muskulaturi dišnih putova, promjene u mukozi i submukozi dišnih putova, promjene u regulaciji autonomnog živčanog sustava, kao i upalni procesi u dišnim putovima. Opisane su posljedice takvih promjena koje dovode u većini slučajeva do povećane reaktivnosti bronhalnog sustava, kao glavne karakteristike nespecifične opstruktivne bolesti pluća.

Ključne riječi:
bronhalna reaktivnost, mehanizmi razvoja respiracijskih bolesti, profesionalna izloženost

U profesionalnoj izloženosti onečišćenjima zraka u radnim prostorima sve se više pažnje posvećuje nespecifičnim učincima prašina na bronhalni sustav s posljedičnim ubrzanim smanjenjem plućnih funkcija. Brojni čimbenici kao plinovi, pare, prašine, mehanička iritacija, fizički napor, hlađenje dišnih putova, farmakološki agensi (alergijski i nealergijski) te upalni procesi mogu djelovati na bronhalni sustav i uzrokovati povećanu osjetljivost i nespecifičnu ili specifičnu bronhalnu hiperreaktivnost (1-4). Razvoj nespecifične bolesti pluća u izloženosti organskim i anorganskim prašinama još je predmetom istraživanja. Rezultati provedenih studija, uključujući naša vlastita iskustva stečena pretežno epidemiološkim ispitivanjima, upućuju na više mehanizama u nastanku respiracijskih poremećaja.

Nespecifični učinci onečišćenja zraka uglavnom rezultiraju povećanjem reaktivnosti bronha koje može biti posljedica brojnih mehanizama (2, 5).

Mehanizme povećanog odgovora dišnih putova možemo svrstati u ove četiri glavne skupine:

Promjene u mišićima dišnih putova

- Smanjenje temeljnog promjera dišnih putova
- Povećanje mase glatke muskulature u dišnim putovima
- Povećanje kontraktilnosti mišića

Promjene u mukozi i submukozi dišnih putova

- Oštećenje epitela dišnih putova
- Povećana mogućnost pristupa iritantnim receptorima
- Alergijsko i nealergijsko oslobađanje medijatora

Promjene u regulaciji autonomnog živčanog sustava

- Povećanje parasimpatičke aktivnosti
- Povećanje alfa ili smanjenje beta-adrenergične aktivnosti
- Smanjenje neadrenergične aktivnosti

Upalni procesi u dišnim putovima.

Promjene u mišićima dišnih putova

Različiti patofiziološki faktori, sami ili u kombinaciji, mogu utjecati na plućnu funkciju u nespecifičnih plućnih bolesti. Među najvažnijima je kontrakcija glatke muskulature bronha koja ovisi o mobilizaciji iona kalcija intracelularno i ekstracelularno (6, 7). Povećanje koncentracije slobodnog intracelularnog Ca^{++} omogućuje brojne reakcije na razini membrane stanica. Oslobađanje medijatora iz mastocita, sekrecija glikoproteina, sinteza kemijskih medijatora, provođenje živčanih impulsa te kontrakcija glatke muskulature ovise o raspoloživosti slobodnog Ca^{++} . Pri izlaganju respiracijskim iritansima dolazi do povećanja mase glatke muskulature dišnih putova (2). Povećana masa mišića može povećati napon i uzrokovati suženje dišnih putova. Hipertrofija ili hiperplazija glatke muskulature bronha ima važnu ulogu u razvoju bronhalne hiperreaktivnosti i plućnih bolesti. Smanjenje promjera dišnih putova osim što može biti uzrokovano konstrikcijom muskulature, može biti posljedica edema sluznice ili povećane sekrecije u dišnim putovima (2).

Promjene u mukozi i submukozi dišnih putova

Epitel regulira način reakcije dišnih putova u raznim patofiziološkim stanjima. Epitel dišnih putova je multifunkcionalni sustav. Epitelne stanice u gornjim dišnim putovima posjeduju cilije koje pomiču sekret prema ustima i time pomažu odstranjivanje čestica iz respiracijskog sustava. Epitel je izvor biološki aktivnih sastojaka koji reguliraju funkciju stanica (npr. elektroliti, glikoproteini, enzimi, medijatori lipida i peptida te citokini), djeluje kao barijera radi zaštite tkiva od inhaliranih plinova i čestica, regulira količinu sekreta u dišnim putovima prijenosom iona natrija i klorida kroz stijenku epitela, izlučuje sluz iz vrčastih stanica i odgovoran je za mukocilijarni klirens (8-10).

Gubitak prostaglandina E₂ (PGE₂) što ga stvaraju i epitelne stanice a koji normalno relaksira glatku muskulaturu dišnih putova može uzokovati konstrikciju glatke muskulature bronha. Tvari koje se oslobađaju u epitelnim stanicama reagiraju sa živčanim sustavom, glatkim mišićima, endotelom i upalnim stanicama. Oštećenje epitela dovodi do ogoljavanja senzornih živčanih vlakana koja se nalaze u sluznici između epitelnih stanica i ispod njih, u nosu, epifarinksu, larinksu i traheobronhalnom dijelu respiracijskog sustava, i time omogućuju neposredni kontakt s česticama vanjske okoline. Tako podraženi receptori dovode do pojačanog hiperreaktivnog odgovora u smislu bronhokonstrikcije. Eksperimenti na životinjama pokazuju da npr. inhalacija ozona ili sumpordioksida (SO₂) uzrokuje povećanje broja epitelnih stanica u bronhoalveolarnom lavatu vezano uz povećanje bronhalne reaktivnosti (11). Gubitak epitelnog integriteta dovodi do bronhalne hiperreaktivnosti brojnim mehanizmima, uključujući povećanu propusnost za antigene, povećani prolaz kemijskih medijatora do glatke muskulature, povećanu izloženost živčanih završetaka iritantnih receptora i razvoj lokalnih refleksnih mehanizama, promjene u osmolarnosti tekućeg sloja na površini bronha, ili smanjenje relaksirajućih faktora koje proizvode epitelne stanice. Oštećenje epitela je jedan od glavnih mehanizama odgovornih za nastanak bronhalne hiperreaktivnosti koja je npr. glavna značajka bronhalne astme.

Oštećenje epitela dovodi do brže interakcije alergena s imunoglobulinima E (IgE) na površini mastocita i razvoja alergijske reakcije (12-14). To rezultira oslobađanjem farmakološki aktivnih medijatora iz senzibiliziranih mastocita (npr. histamina, leukotriena, prostaglandina i aktivirajućeg faktora trombocita) koji uzrokuju kontrakciju glatke muskulature bronha, hipersekreciju sluzi i edem sluznice (15-20). Osobito visokomolekularni spojevi djeluju putem mehanizama antigen-antitijelo koji obilježavaju alergijsku reakciju.

Promjene u regulaciji autonomnog živčanog sustava

U zdravih osoba postoji ravnoteža između bronhokonstriktornog djelovanja parasimpatikusa i bronhodilatirajućeg djelovanja simpatikusa (2, 21, 22). Membrane stanica glatke muskulature dišnih putova posjeduju adrenoreceptore. Adrenergični utjecaj čini se da je posredovan cirkulirajućim katekolaminima. Relaksacija glatke muskulature dišnih putova također je u vezi s tzv. neadrenergičnim inhibicijskim živčanim sustavom (23). Oštećenje tog sustava može uzrokovati bronhalnu hiperreaktivnost. Blokiranje beta-receptora ili stimuliranje alfa-receptora smanjuje relaksirajući učinak katekolamina i smatra se jednim od uzročnih čimbenika razvoja astme (24, 25).

U zdravih osoba blokada simpatikusa neće izazvati jaču bronhokonstrikciju. Konstrikcija izazvana stimulacijom vagusa maksimalna je u malim bronhima, a odsutna u bronhiolima i alveolarnim duktusima. Aferentna vlakna koja počinju ispod spojnih mjesta epitelnih stanica u nosu, larinksu i plućima predstavljaju »iritativne receptore« koji se mogu podražiti npr. mehaničkom stimulacijom, inhalacijom prašine, kemijskom iritacijom, medijatorima alergijske reakcije, izazivajući refleksnu bronhokonstrikciju putem vagusa (26). Refleksna bronhokon-

strikcija posredovana bronhalnim receptorima može biti uzrokovana direktnim djelovanjem na iritantne receptore u dišnim putovima, razvojem edema uzrokovano oslobađanjem npr. medijatora iz upalnih stanica u sluznici, lokalno, konstrikcijom glatke muskulature zbog čega se snizuje prag podražljivosti iritantnih receptora na inhalirane iritanse, vjerojatno deformacijom receptora. Podražaji kao npr. udisanje dima cigarete, histamina, sumpornog dioksida ili ozona, mijenjaju prag podražljivosti i time pojačano stimuliraju aferentne receptore vagusa u dišnim putovima povećavajući vagalne refleksne aktivnosti (2, 27-29). Hiperreaktivnost može biti uzrokovana stimulacijom muskarinskih kolinergičnih ili alfa-adrenergičnih receptora ili inhibicijom beta-adrenergičnih ili neadrenergičnih inhibicijskih sustava. Propranolol (Inderal) npr. blokirajući beta-receptore pojačava djelovanje vagusa, dok primjena atropina smanjuje djelovanje parasimpatikusa (29-31). Čini se da emocionalni i psihološki čimbenici (osobito u astmatičara) mogu također izazvati bronhokonstrikciju refleksnim mehanizmom putem vagusa.

Upalni procesi u dišnim putovima

Različiti podražaji, npr. izlaganje iritansima kao i alergijske reakcije mogu izazvati upalu u respiracijskom sustavu. Upalni proces dovodi do oslobađanja medijatora anafilaksije, proteolitičkih enzima iz upalnih stanica, produkata arahidonske kiseline te do aktiviranja faktora komplementa izazivajući time lokalno oštećenje tkiva (2, 5, 8-10, 32-34). Kao posljedica upale nastaje edem bronhalnog tkiva te dolazi do deskvamacije zaštitnog epitelnog sloja što pojačava konstrikciju glatke muskulature uzrokujući progresivno suženje dišnih putova. Povećana propustljivost epitela omogućuje ulaz nespecifičnim agensima i njihovo pojačano djelovanje. Dolazi do pojačane sekrecije sluzi iz submukoznih žlijezda i edema sluznice (kao posljedica upale i povećane propustljivosti krvnih žila). Upalne promjene u bronhima vezane su uz oštećenje epitela u bronhalnoj stijenci čime se potpomaže razvoj bronhalne hiperreaktivnosti.

VLASTITA ISTRAŽIVANJA O UČINCIMA POJEDINIH AEROSOLA U UVJETIMA PROFESIONALNE IZLOŽENOSTI

Podaci dobiveni našim istraživanjima u izloženosti ugljenoj prašini (35) i prašini cementa (36, 37) upućuju na učinke povezane s mehaničkim oštećenjima sluznice bronha. U prvoj fazi prisutna je hipertrofija da bi zatim došlo do atrofičnih promjena u mukoznim membranama. Slijedom tih zbivanja povećava se osjetljivost na infekcije, što pogoduje razvoju opstruktivnih promjena. Takav mehanizam može biti prisutan u izloženosti i drugim prašinama, uključujući i one s potencijalnim fibrogenim djelovanjem na mjestu depozicije u plućnom parenhimu (38). Može se smatrati da se i učinci organskih prašina mogu dobrim dijelom objasniti istim mehanizmom (14, 27, 29, 31). Međutim u izloženosti takvim prašinama javljaju se dodatni čimbenici od značenja u odnosu na njihov način djelovanja. Neke od

organskih prašina mogu djelovati posredstvom imunskih reakcija, što je povezano s njihovim fizikalnim i kemijskim svojstvima. U najvećem broju slučajeva radi se o alergijskom ili nealergijskom oslobađanju histamina odnosno drugih farmakološki aktivnih medijatora. Drugi čimbenik je preosjetljivost osobe, odnosno povećana reaktivnost bronha tijekom izloženosti kao posljedica poremećaja u regulaciji autonomnog živčanog sustava. Simptomatologija tipa bronhijalne astme koja prati povećanu reaktivnost bronha u osoba koje su sklone takvom odgovoru, prisutna je i u izloženosti plinovitim nadražljivcima gornjeg dijela respiracijskog sustava, npr. u izloženosti fluorovodiku u elektrolitskoj ekstrakciji aluminija (30, 39, 40). U uvjetima kombinirane izloženosti prašini i plinovitim nadražljivcima gornjeg dijela respiracijskog sustava moguća je adsorpcija takvih plinovitih nadražljivaca na čestice prašine i njihov prijenos u duboke dijelove bronhijalnog stabla, sve do alveola, kamo oni zbog svoje topljivosti u vodi, odnosno tkivnim tekućinama normalno ne prodiru. S obzirom na to da je adsorpcija reverzibilan proces, moguće je otpuštanje dijela takvih plinovitih spojeva u tim preosjetljivim područjima respiracijskog sustava s lokalnim nadražujućim učincima (41).

Aerosoli pojedinih metala inhibiraju funkciju alveolarnih makrofaga pa se njihov učinak može posredno povezati s tim načinom djelovanja. To je npr. slučaj s aerosolima manganovih oksida. Udisanje manganova dioksida može zbog učinka na makrofage povećati sklonost infekcijama s posljedičnim akutnim i kroničnim oštećenjima respiracijskog sustava (42, 43).

LITERATURA

1. Šarić M. Bronchial hyperreactivity and occupational asthma. *Am J Ind Med* 1986;9:217-9.
2. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:389-99.
3. Šarić M. Occupational and environmental exposures and nonspecific lung disease - a review of selected studies. *Israel J Med Sci* 1992;28:509-12.
4. Schachter EN. Occupational airway diseases. *Mount Sinai J Med* 1991;58:483-93.
5. Simonsson BG. Bronchial reactivity in relation to occupational bronchitis and asthma. *Eur J Respir Dis* 1982;63 (suppl 123):27-33.
6. Rodger JA. Calcium channels. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:S15-7.
7. Ahmed T, D'Brot JD, Abraham W. The role of calcium antagonists in bronchial reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:133-44.
8. Cuss FM, Barnes PJ. Epithelial mediators. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:S32-5.
9. Turner F, Nicholls PJ. The role of epithelium in the airway: relevance to the response to inhaled noxious agents. *Beltwide Cotton Conference, San Antonio, 1995*;1:243-50.
10. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599-606.
11. Schachter EN, Witek TJ, Beck GJ, et al. Dose response effect of low concentrations of sulfur dioxide on airway reaction. *Arch Environ Health* 1984;39:34-42.
12. Chanarin N, Corne J, Holgate ST. Asthma: basis and management at different ages. *Respir Med* 1995;89:409-13.

13. Žuškin E, Kanceljak B, Mustajbegović J, Godnić-Cvar J, Schachter EN. Immunological reactions and respiratory function in wool textile workers. *Am J Ind Med* 1995;28:445-56.
14. Žuškin E, Schachter EN, Kanceljak B, Mustajbegović J, Witek TJ. Immunological and respiratory reactions in workers exposed to organic dusts. In *Arch Occup Environ Health* 1994;66:317-24.
15. Schachter EN, Brown S, Žuškin E. et al. The effect of mediator modifying drugs in cotton bract-induced bronchospasm. *Chest* 1981;79S:73-7.
16. Schachter EN, Žuškin E, Buck MG, Witek TJ, Beck GJ, Tyler D. Airway reactivity and cotton bract-induced bronchial obstruction. *Chest* 1985;87:51-5.
17. Hargreave FE, Frith PA, Dolovich M. et al. Allergen-induced airway responses and relationships with nonspecific reactivity. U: Hargreave FE, ed. *Airway Reactivity*. Hamilton, Ontario: McMaster University, 1979:145-50.
18. Nicholls PJ, Evans E, Valli F, Žuškin E. Histamine-releasing activity and bronchoconstricting effects of sisal. *Br J Ind Med* 1973;30:142-5.
19. Schachter EN, Brown S, Žuškin E. et al. The effect of mediator modifying drugs in cotton bract-induced bronchospasm. *Chest* 1981;79:73-7S.
20. Žuškin E, Bouhuys A. Protective effect of disodium chromoglycate against airway constriction induced by hemp dust extract. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:473-9.
21. Gold WM. The role of the parasympathetic nervous system in airway disease. *Postgrad Med J* 1975;51 (suppl 7):53-62.
22. Laitinen LA, Laitinen A. Innervation of airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:S38-57.
23. Spector SI. Effect of beta-adrenergic agents on skin test responses and bronchial challenge responses. *Chest* 1978;73:976-7.
24. Barnes PJ. Neuropeptides in human airways: Function and clinical implications. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:S77-83.
25. Barnes PJ. Cholinergic control of airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:S42-5.
26. Boushey HA. Acquired hyperreactivity. U: Hargreave FE ed. *Airway Reactivity*. Hamilton, Ontario: McMaster University, 1979:190-200.
27. Žuškin E, Mitchell CA, Bouhuys A. Interaction between effects of beta blockade and cigarette smoke on airways. *J Appl Physiol* 1974;36:449-52.
28. Hargreave FE, Dolovich J, O'Byrne PM, Ramsdale EH, Daniel EE. The origin of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:825-32.
29. Žuškin E, Valič F, Bouhuys A. Byssinosis and airway responses due to exposure to textile dust. *Lung* 1976;154:17-24.
30. Šarić M, Žuškin E, Gomzi M. Bronchoconstriction in potroom workers. *Br J Ind Med* 1979;36:211-5.
31. Žuškin E, Bouhuys A. Byssinosis: airway responses in textile dust exposure. *J Occup Med* 1975;17:357-9.
32. Busse WW. Respiratory infections and bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:770-5.
33. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:1013-26.
34. Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P. et al. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7:544-54.
35. Šarić M, Palaić S. The prevalence of respiratory symptoms in a group of miners and the relationship between the symptoms and some functional parameters. U: Walton WH ed. *Inhaled Particles*. London: Kuwin Brothers, 1971:863-71.
36. Šarić M. Chronic non-specific lung disease and occupational exposure to dust. *Studia laboris et salutis*, Report No 10. Stockholm: National Institute of Occupational Health 1971;173-7.
37. Šarić M, Kalačić I, Holetić A. Follow-up of ventilatory lung function in a group of cement workers. *Br J Ind Med* 1976;33:18-24.

38. Šarić M, Štritof M. Non-specific respiratory effects of dust with a high silica content. Health Conditions in the Ceramic Industry, Stoke-on-Trent, 1968. Oxford - New York: Pergamon Press, 1969:193-201.
39. Šarić M, Gomzi M, Hrustić O, Pauković R, Rudan P. Respiratory impairment in the electrolytic extraction of aluminium. Int Arch Occup Environ Health 1979;42:217-21.
40. Šarić M, Godnić-Cvar J, Gomzi M, Štilinović L. The role of atopy in potroom workers asthma. Am J Ind Med 1986;9:239-42.
41. Šarić M, Šega K, Kalinić N. Effects of simultaneous exposure to gaseous irritants of the upper respiratory tract and air-borne particles in potroom workers. U: Okada A, Mauninen O, eds. Recent advances in researches on the combined effects of environmental factors. Kanazawa, Japan: Kyocci Co, 1987:565-71.
42. Šarić M. Biological effect of manganese. EPA-600/1-78-001. Research Triangle Park, NC, 1978.
43. Šarić M, Lucić-Palačić S. Possible synergism of exposure to airborne manganese and smoking habit in occurrence of respiratory symptoms. U: Walton WH, ed. Inhaled Particles, Oxford -New York: Pergamon Press, 1977:773-8.

Summary

MECHANISMS INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL NON-SPECIFIC RESPIRATORY DISEASE

Mechanisms responsible for the development of occupational non-specific respiratory disease are presented. The roles of factors such as changes in airway smooth muscle, changes in airway mucosa and submucosa, altered regulation of the autonomous nervous system and the presence of an inflammatory process in the airways are described separately. Those changes may induce an increased reactivity of the bronchial system which is the main characteristic of obstructive lung disease.

Key terms:

bronchial reactivity, mechanisms of the development of respiratory disease, occupational exposure

Requests for reprints:

Prof. dr. Eugenija Žuškin
Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«
Rockefellerova 4
10000 Zagreb